



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 178 313** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 M 1/36**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000122410/14, 29.08.2000
(24) Дата начала действия патента: 29.08.2000
(46) Дата публикации: 20.01.2002
(56) Ссылки: RU 2109522 C1, 27.04.1998. RU 1582657 A1, 20.08.1996. RU 2027192 C1, 20.01.1995. RU 2104586 C1, 10.02.1998. RU 2068703 C1, 10.11.1996. RU 2092854 C1, 10.10.1997. US 4554088 A, 19.11.1985. US 5980479 A, 09.11.1999. US 4169804 A, 02.10.1979. EP 0132534 B1, 13.02.1985.

(71) Заявитель:
Кутушов Михаил Владимирович (RU)
(72) Изобретатель: Кутушов М.В. (RU)
(73) Патентообладатель:
Кутушов Михаил Владимирович (RU),
Савайя Иосиф (IL)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО СОРБЕНТА ДЛЯ ЕЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине и может быть применено для очистки биологических жидкостей. Сущность изобретения состоит в создании композиции для экстракорпоральной обработки биологических жидкостей, содержащей магнитоуправляемый сорбент и биосовместимую жидкость, а также дополнительно антикоагулянт при следующем соотношении компонентов, мас. %:

магнитоуправляемый сорбент - 0,1-10,0;
антикоагулянт - 0,001-1,0; биосовместимая жидкость - остальное, при этом магнитоуправляемый сорбент содержит ядро из ферромагнетика, покрытое одно- или двуслойной оболочкой. Технический результат - повышение эффективности экстракорпоральной обработки крови за счет создания селективного сорбента с заданными свойствами. 7 с. и 22 з. п. ф-лы.

RU 2 178 313 C1

RU 2 178 313 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 178 313** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 M 1/36**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000122410/14, 29.08.2000
(24) Effective date for property rights: 29.08.2000
(46) Date of publication: 20.01.2002

(71) Applicant:
Kutushov Mikhail Vladimirovich (RU)
(72) Inventor: Kutushov M.V. (RU)
(73) Proprietor:
Kutushov Mikhail Vladimirovich (RU),
Savajja Iosif (IL)

(54) **COMPOSITION FOR EXTRACORPORAL TREATMENT OF BIOLOGICAL LIQUIDS AND METHOD TO OBTAIN MAGNETOCONTROLLED SORBENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method deals with developing a composition for extracorporeal treatment of biological liquids which contain magnetocontrolled sorbent and biocompatible liquid and, additionally, an anticoagulant at the following ratio of components: magnetocontrolled sorbent - 0.1-10.0;

anticoagulant - 0.001-1.0; biocompatible liquid - the rest. At the same time magnetocontrolled sorbent contains a ferromagnetic nucleus covered with a single or double-layer membrane. EFFECT: higher efficiency of extracorporeal treatment due to development of selective sorbent with target properties. 29 cl, 17 ex

RU 2 178 313 C 1

RU 2 178 313 C 1

Изобретение относится к биологии и медицине и может быть применено для очистки биологических жидкостей и приведения состава к физиологическим нормам.

Известна композиция для экстракорпоральной очистки биологических жидкостей, содержащая активированный уголь, покрытый альбумином (см. , например, Ю. М. Лопухин и М. Н. Мало "Гемосорбция", "Медицина", М. , 1985).

При пропускании через экстракорпоральную полость, заполненную составом такой композиции, биологической жидкости, например, крови, возможно удаление низко и среднемолекулярных токсинов, однако применение этой композиции вызывает травматизацию форменных элементов крови.

Наиболее близким аналогом-прототипом для группы изобретений является способ получения магнитоуправляемого композита для биомедицинских целей (патент RU N 2109522, А 61 М 1/36, 1996), включающий получение частиц железа фракционированием порошка Ferrum reductum в потоке инертного газа со скоростью $10^1 - 10^3$ А/м, термическую обработку этих частиц железа при 1000-1500 °С в потоке инертного газа, содержащего микрочастицы угля и/или окиси кремния, и/или окиси алюминия, а также последующее покрытие поверхности частиц ферросорбента биологически активными соединениями или пищевыми белками (альбумином), или декстраном.

При этом покрытие ферросорбента или железоугольного сорбента альбумином осуществляют путем озвучивания смеси сорбента и альбумина на УЗ-диспергаторе с последующим нагреванием до 120°С и охлаждением до комнатной температуры. Покрытие частиц ферросорбента желатином или декстраном также осуществляют методом озвучивания суспензии частиц с последующим отверждением покрытия формалином и отмывкой водой полученных капсул.

При этом модификацию лекарственными препаратами или антителами проводят физической сорбцией в физиологическом растворе при 40°С, причем при использовании порошка ферросорбента посадку лекарственных препаратов осуществляют методом капсулирования, а модификацию для последующей посадки антител производят путем покрытия частиц сорбента альбумином или декстраном с последующей активацией глутаровым альдегидом или периодатом натрия.

Известный способ не обеспечивает возможности получения селективного магнитоуправляемого сорбента с заданными функциональными свойствами.

Сущность изобретения состоит в том, что в композицию для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм, включающую магнитоуправляемый сорбент и биосовместимую жидкость, введен антикоагулянт при следующем соотношении компонентов композиции, мас. %:

Магнитоуправляемый сорбент - 0,1-10,0

Антикоагулянт - 0,001-1,0

Биосовместимая жидкость - Остальное

При этом в качестве антикоагулянта выбран гепарин, а в качестве биосовместимой

жидкости использован физиологический раствор или физиологический раствор в смеси с желатинолом при следующем соотношении компонентов биосовместимой жидкости, об. %:

Желатиноль - 1,0-5,0

Физиологический раствор - Остальное

Кроме того, магнитоуправляемый сорбент композиции выполнен содержащим ядро и оболочку, окружающую ядро, причем ядро выполнено из ферромагнетика, например из железа или из оксидов железа, в виде фракции гранулометрического состава величиной 0,1-1000 мкм.

При этом оболочка может быть выполнена однослойной или двуслойной, причем у двуслойной оболочки первый слой выполнен внутренним, непосредственно окружающим ядро сорбента, а второй слой выполнен наружным, окружающим внутренний слой.

Однослойная оболочка магнитоуправляемого сорбента может быть выполнена из углерода (С), оксидов алюминия (Al_2O_3 или Al_3O_4), диоксида кремния (SiO_2), диоксида циркония, а также из декстрана (Dextran), например из сефадекса (Sefadex), желатина, альбумина, полисахарида, например из крахмала, ионнообменной смолы в виде катионитов или анионитов.

Двуслойная оболочка может быть выполнена, например из слоев углерода и декстрана, причем слой декстрана выполнен наружным.

Кроме того, оболочка может быть конъюгирована с антителами, ферментирована, например уреазой, и модифицирована, например солями циркония или лекарственными препаратами, например антибиотиками.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе получения магнитоуправляемого сорбента для осуществления композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм, включающем озвучивание взвеси, декстран, или желатин, или альбумин размешивают в дистиллированной воде при одновременном нагревании этого состава до 30-80°С, затем в полученный раствор засыпают порошок из ферромагнетика, например порошок железа (Fe) или его оксидов (Fe_2O_3 или Fe_3O_4), или порошок сорбента из этих ферромагнетиков, покрытых оболочками из углерода (С) или диоксида кремния, или диоксида циркония, и на созданную таким образом взвесь в течение 1-10 мин воздействуют ультразвуком интенсивностью 50-120 Вт/см², а потом охлаждают образованную взвесь до 4-10°С и получают в виде осадка капсулы магнитоуправляемого сорбента (целевого продукта), надосадочную жидкость сливают, а осадок заливают формалином, выдерживают в течение 10-40 мин, после чего промывают проточной дистиллированной водой и затем тщательно высушивают при 25-50°С с одновременным перемешиванием, размельчают, а затем фильтруют в магнитном поле и стерилизуют целевой продукт.

Сущность изобретения состоит также в том, что в способе получения магнитоуправляемого сорбента для осуществления композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических

норм, включающем озвучивание взвеси порошка ферромагнетика, например порошка железа (Fe) или оксидов железа (Fe_2O_3 или Fe_3O_4), в дистиллированной воде, эту взвесь нагревают до $40-60^\circ\text{C}$ и в течение 1-20 мин на нее воздействуют ультразвуком интенсивностью $50-120 \text{ Вт/см}^2$, добавляя сюда при этом ионнообменную смолу, например амберлайт, после чего полученную смесь охлаждают до $15-30^\circ\text{C}$ и, перемешивая, в нее вводят альбумин, например в виде сыворотки, затем добавляют разведенную в воде азотистую кислоту (HNO_3), выдерживают в течение 10-15 мин и охлаждают до $4-10^\circ\text{C}$, потом сливают надосадочную жидкость, а после этого осадок активизируют, выдерживая в течение 1,5-2 ч в растворе модификатора, затем осадок отделяют, промывают в физиологическом растворе, добавляют буферный раствор до pH $4,0 \pm 0,5$, помещая его в водный раствор смеси основания NH_4OH и соли NH_4Cl , и стерилизуют.

При этом в качестве модификатора используют периодат натрия (NaJO_4) или глутаровый альдегид в 3-10%-ном растворе Na_2SO_4 в воде.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе придания полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств, включающему конъюгирование оболочки магнитоуправляемого сорбента с антителами и основанному на физико-химическом взаимодействии составляющих, в водную суспензию магнитоуправляемого сорбента с оболочкой, например из сефадекса или альбумина, модифицированной, например глутаровым альдегидом или периодатом натрия, добавляют сыворотку, например крови, содержащей антитела, специфичные к сорбируемому антигену, например антигену системной красной волчанки, в буферном растворе с pH 6,5-10 и, перемешивая, выдерживают 1-3 ч при $15-25^\circ\text{C}$, затем в этот состав вводят боргидрид натрия, охлаждают до $4-10^\circ\text{C}$ и снова выдерживают, перемешивая, 1-3 ч, после чего надосадочную жидкость удаляют, а осадок буферизируют и высушивают.

Сущность изобретения состоит также в том, что в способе придания полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств, включающему основанное на физическом взаимодействии составляющих модифицирование оболочки магнитоуправляемого сорбента лекарственным препаратом, суспензию магнитоуправляемого сорбента с оболочкой, например из декстрана или желатина, в физиологическом растворе, нагревают до $35-70^\circ\text{C}$, затем туда добавляют порошок лекарственного препарата, например антибиотика, например оксациллина, и выдерживают при этой температуре в течение 0,5-2,5 ч, тщательно перемешивая полученный состав, затем охлаждают эту смесь до $4-10^\circ\text{C}$, декантируют в магнитном поле надосадочную жидкость, а осадок промывают проточной дистиллированной водой и высушивают.

Кроме того, сущность изобретения состоит также в том, что в способе придания

полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств, включающему основанное на физическом взаимодействии составляющих модифицирование оболочки магнитоуправляемого сорбента уреазой, предварительно растворяют кристаллы уреазы в полиэфире, например дибензо-18 краун 6, затем этот раствор смешивают со взвесью в дистиллированной воде магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из сефадекса, выдерживают при $25-40^\circ\text{C}$, перемешивая, в течение 2-5 ч, затем охлаждают до $4-10^\circ\text{C}$, добавляют формальдегид и выдерживают еще 1-3 ч, после чего надосадочную жидкость сливают в присутствии магнитного поля, а осадок высушивают.

Сущность изобретения состоит также в том, что в способе придания полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств, включающему основанное на физическом взаимодействии составляющих модифицирование оболочки магнитоуправляемого сорбента солями циркония, водную суспензию магнитоуправляемого сорбента с оболочкой, например из декстрана, нагревают до $40-70^\circ\text{C}$, смешивают с порошком соли циркония и в течение 1-10 мин воздействуют на эту смесь ультразвуком интенсивностью $50-120 \text{ Вт/см}^2$, затем охлаждают образовавшуюся смесь до $4-10^\circ\text{C}$, добавляют формальдегид, перемешивая, выдерживают 1-3 ч, после чего надосадочную жидкость сливают в присутствии магнитного поля, а осадок высушивают.

Применение композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм позволяет повысить эффективность очистки биологических жидкостей, например крови, от низко-, средне- и высокомолекулярных экзо- и эндотоксинов без нарушения ее реологических свойств, обеспечить возможность коррекции ферментного и иммунного состава биологических жидкостей, а также уничтожения патогенной микрофлоры вирусов и ретровирусов.

Использование способа получения магнитоуправляемого сорбента для осуществления композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм обеспечивает возможность получения сорбента, уменьшающего травматизацию форменных элементов крови при высоком качестве ее очистки.

Применение способа придания полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств обеспечивает задание сорбентам требуемых антитоксических и лечебных свойств.

При получении композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм, вначале готовят физиологический раствор (0,9%-ный водный раствор NaCl), который используют в качестве биосовместимой жидкости непосредственно или в смеси с плазмозамещающим раствором,

например с желатинолем, получаемой при комнатной температуре (18-22)°С, при процентном соотношении объемов: желатиноль - 1,0-5,0; физиологический раствор - остальное.

В полученную биосовместимую жидкость добавляют антикоагулянт, например гепарин, перемешивают до его полного растворения, а затем в этот раствор засыпают порошок магнитоуправляемого сорбента и, после тщательного перемешивания, получают целевой продукт в виде готовой к применению суспензии.

При этом выдерживают следующее соотношение компонентов композиции, мас. %:

Магнитоуправляемый сорбент - 0,1-10,0

Антикоагулянт - 0,001-1,0

Биосовместимая жидкость - Остальное

Магнитоуправляемый сорбент выполняют в виде ядра с одно- или двухслойной оболочкой, окружающей это ядро.

В качестве ядер магнитоуправляемого сорбента берут порошок из ферромагнетиков, например железа (Fe), его оксидов (Fe_2O_3 или Fe_3O_4), никеля (Ni), железоникелевых сплавов и т. п. магниточувствительных материалов, которые подвергают фракционированию в реакторе (см. , например описание к авторскому свидетельству SU N 1589327) в потоке инертного газа, например аргона, со скоростью 0,01-1,5 м/с с воздействием магнитным полем в интервале напряженности $10 \cdot 10^3$ А/м для выделения фракций определенного гранулометрического состава.

Для последующего использования обычно выбирают фракции величиной 0,1 - 1000,0 мкм.

При получении оболочек из углерода (C), диоксида кремния (SiO_2), алюминия (Al_2O_3 или Al_3O_4) или диоксида циркония (ZrO_2) через порошок из ферромагнетика, отобранного гранулометрического состава, нагретый до 1000-1500°С пропускают поток инертного газа (например аргона), содержащего микрочастицы соответственно углерода или одного из вышеуказанных оксидов, которые осаждаются на поверхности частиц ферромагнетика в виде оболочки соответствующего состава. Качество покрытия ядер зависит от скорости пропускания потока инертного газа, а также от длительности процесса, насыщенности инертного газа микрочастицами материала оболочки и величины этих микрочастиц. В приведенных примерах получаемая толщина слоя оболочки составляет 0,2-50,0 мкм.

При получении оболочек из декстрана или из альбумина, или из желатина сосуд, в котором помещают соответствующую компоненту, заливают дистиллированной водой в соотношении (об. %): 50-95 - декстран, или альбумин, или желатин, вода - остальное и нагревают до 30-80°С с одновременным размешиванием до получения гомогенного раствора. Затем в этот раствор засыпают порошок ферромагнетика из расчета: 50 мл раствора на 25-100 г порошка из ферромагнетика без покрытия, например порошка железа или его оксидов, или никеля, или железоникелевых сплавов, или порошка из ферромагнетиков, покрытых оболочками из

углерода или диоксида кремния.

Созданную таким образом взвесь в течение 1-10 мин подвергают воздействию ультразвуком с частотой колебаний 10-25 кГц и интенсивностью 50-120 Вт/см² на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т (см. , например описание к авторскому свидетельству SU N 1684616) до получения квазигомогенной суспензии.

Затем сосуд с этой суспензией помещают в холодильник, где резко охлаждают до 4-10°С, в результате чего в виде осадка получают капсулы магнитоуправляемого сорбента с ядром из соответствующего ферромагнетика с внутренней оболочкой, если взяты порошки с покрытием или из углерода, или из диоксида кремния, и наружной оболочкой или из декстрана, или из альбумина, или из желатина.

Надосадочную жидкость сливают, а осадок заливают формалином (водный раствор $HCHO$), выдерживают, перемешивая, от 10 до 40 мин, промывают проточной водой, а затем тщательно высушивают при 25-50°С с одновременным перемешиванием.

Пригодный к применению сорбент выделяют путем сепарации полученного продукта в магнитном поле, например в поле постоянного магнита, выполненного из самарий-кобальтового сплава, и напряженностью поля от 2000 Э и выше.

Магнитоуправляемый сорбент с оболочкой, содержащей альбумин, может быть получен также следующим образом: взвесь порошка ферромагнетика в дистиллированной воде нагревают до 50-60°С и в течение 1-20 мин на нее на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т воздействуют ультразвуком с частотой колебаний 10-25 кГц и интенсивностью 50-120 Вт/см², добавляя в получаемую при этом суспензию ионнообменную смолу, например амберлайт, из расчета 1-10 г амберлайта на 25-100 г порошка ферромагнетика.

Полученную смесь охлаждают в холодильнике до 15-30°С, потом, перемешивая, вводят в нее альбумин, например в виде сыворотки, из расчета 10-30 мл альбумина на 100 мл смеси, после чего сюда добавляют 5-10 мл слабого (1-10%) водного раствора азотистой кислоты (HNO_2), выдерживают в течение 10-15 мин, а затем резко охлаждают до 4-10°С, после чего из раствора выпадает в виде осадка целевой продукт.

Надосадочную жидкость сливают, а осадок активизируют, выдерживая в течение 1,5-2 ч в растворе модификатора, например в водном растворе периодата натрия или глутарового альдегида в 3-10%-ном растворе Na_2SO_4 в воде, после чего его (осадок) отделяют, промывают в физиологическом растворе и буферируют до pH $4,0 \pm 0,5$, выдерживая в течение 5-15 мин в водном растворе смеси основания NH_4OH и соли NH_4Cl .

Пригодный к применению сорбент (целевой продукт) выделяют путем сепарации осадка в магнитном поле напряженностью от 2000 Э и более. Затем целевой продукт стерилизуют и высушивают.

При осуществлении способа придания полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств в водную суспензию

магнитоуправляемого сорбента с оболочкой, например из сефадекса, модифицированной, например глутаровым альдегидом, добавляют сыворотку, например крови, содержащей антитела, специфичные к сорбируемому антигену, например антигену системной красной волчанки, в карбонатно-бикарбонатном буферном растворе с pH 6,5-10 из расчета: на 50 мл суспензии сорбента 20-50 мл сыворотки. Полученный состав выдерживают, перемешивая, 1-3 ч при 15-25 °С, затем сюда вводят 5-20 мг боргидрида натрия, охлаждают до 4-10 °С и снова выдерживают, перемешивая, 1-3 ч.

После этого раствор декантируют, а осадок (целевой продукт) собирают магнитом, промывают фосфатным буфером и, перемешивая, высушивают.

В соответствии с другим способом придания полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств суспензию магнитоуправляемого сорбента с оболочкой, например из декстрана или желатина, в физиологическом растворе нагревают до 35-70 °С, затем туда добавляют порошок лекарственного препарата, например антибиотика, например оксациллина, из расчета 15-20 г сорбента и 1-5 г оксациллина на 50 мл 0,9%-ного раствора NaCl в дистиллированной воде.

Тщательно перемешивая, выдерживают состав при указанной температуре в течение 0,5-2,5 ч, а затем охлаждают эту смесь до 4-10 °С, декантируют в магнитном поле напряженностью от 2000 Э и выше, надосадочную жидкость сливают, а осадок (целевой продукт) промывают дистиллированной водой и, перемешивая, высушивают.

Придание полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств может быть осуществлено путем предварительного растворения кристаллов уреазы (1-5 г) в 10-15 мл полиэфира дибензо-18 краун 6 и последующего смешивания этого раствора со взвесью в дистиллированной воде магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из сефадекса-10 (10-15 г сорбента на 50-75 мл воды).

Полученную смесь нагревают до 25-40 °С, выдерживают при этой температуре, перемешивая, в течение 2-5 ч, а затем охлаждают до 4-10 °С, добавляют формальдегид (25-30 мл на 100 мл смеси) и выдерживают, перемешивая, еще 1-3 ч.

Затем надосадочную жидкость сливают в присутствии магнитного поля напряженностью от 2000 Э и более, а осадок, представляющий собой целевой продукт, высушивают, например в сушильном шкафу.

Кроме того, придание полученному магнитоуправляемому сорбенту селективности и заданных функциональных свойств может быть осуществлено также способом, при котором водную суспензию магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из декстрана (15-20 г сорбента на 75-100 мл дистиллированной воды) нагревают до 40-70 °С и в нее добавляют порошок (10-100 мг) соли циркония, например циркониевой соли тринитрофталевой кислоты, и

перемешивают этот состав.

Затем в течение 1-10 мин с помощью диспергатора УЗДН-2Т воздействуют на смесь ультразвуком интенсивностью 50-120 Вт/см² с частотой колебаний 15-25 кГц, после чего охлаждают эту смесь до 4-10 °С, добавляют формальдегид (25-30 мл на 100 мл смеси) и, перемешивая, выдерживают 1-3 ч, сливают надосадочную жидкость в присутствии магнитного поля напряженностью 2000 Э и более, а осадок (целевой продукт) высушивают.

Консервацию полученных магнитоуправляемых сорбентов производят путем их помещения в раствор, содержащий спирт (1 часть), хлороформ (9 частей), а также ацетат целлюлозы 0,2-1 г на 1 л раствора, выдерживания в этом растворе в течение 20-40 мин, высушивания осадка и последующей заливки этого осадка физиологическим раствором.

Расконсервацию (отмывку) магнитоуправляемых сорбентов производят горячим (30-50 °С) спиртом.

Возможность применения предложенной композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм с полученными приведенными способами магнитоуправляемыми сорбентами, которым указанными способами приданы селективность и заданные функциональные свойства, подтверждается примерами.

Пример 1. В 100 мл крови беспородной собаки ввели 5 мл раствора карбофоса. Концентрация карбофоса в крови - 0,018 мкг/мл.

В полученную смесь ввели 50 мл композиции для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм, включавшей 1,0 г магнитоуправляемого сорбента (ядро - железо, оболочка - диоксид кремния) и 50 ед. гепарина в физиологическом растворе.

После перемешивания полученного состава и выдерживания в течение 1,5 мин надосадочная жидкость декантирована, а осадок удержан самарий-кобальтовым магнитом напряженностью 2500 Э.

Концентрация карбофоса в надосадочной жидкости - 0,002 мкг/мл.

Пример 2. Беспородной собаке весом 18 кг ввели (per os) 5,5 г веронала. Через 60 мин количество барбитурата в крови 125 мкг/мл. На устройстве для коррекции биологической жидкости (УКБЖ-1) проведена процедура экстракорпорального восстановления крови до физиологических норм. Кровь животного выводилась порциями по 10 мл, которые смешивались в равных соотношениях объемов с композицией для экстракорпорального восстановления биологических жидкостей до физиологических норм, включавшей (мас. %): магнитоуправляемый сорбент (ядро - железо, внутренняя оболочка - углерод, наружная - декстран) - 2,5; антикоагулянт (гепарин) - 0,015; смесь желатиноля с физиологическим раствором - остальное, выдерживалась в течение 2-3 с и вводилась животному обратно.

За сеанс пропущено около 1 л крови.

Показания до и после сеанса коррекции соответственно, ммоль/л:

Креатинин - 1,4; 1,2

Мочевина 12,5; 8,6

Биллирубин общий - 22,4; 18,5

Барбитураты (мкг/мл) - 125,0; 19,4

За время сеанса проведено промывание желудка, внутривенно введено 500 мл раствора электролитов и 5% глюкозы.

После сеанса состояние средней тяжести, рефлексы живые.

В последующих примерах приведены данные исследования сорбционной эффективности полученных магнитоуправляемых сорбентов и их селективных и функциональных свойств.

Пример 3. Магнитоуправляемый сорбент (ядра - Fe_2O_3 , оболочки - декстран) был внесен в пробирки (20 мл) с геминном, гемоглобином и креатинином в физрастворе в соотношении (сорбат : сорбент) - 1: 20.

После выдержки 10 с зафиксировано уменьшение концентрации сорбата: гемина на 17%, гемоглобина на 67%, креатинина на 21%.

Пример 4. Магнитоуправляемый сорбент (ядра - Fe, двухслойная оболочка - внутренний слой - углерод, наружный - желатин).

Условия испытаний те же, что и в предыдущем примере.

Результаты: уменьшение концентрации сорбата: гемина на 33%, гемоглобина на 52%, креатинина на 23%.

Пример 5. В водную суспензию (10 мл) магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из альбумина, конъюгированной антителами системной красной волчанки добавлена сыворотка (2 мл) больного с антителами системной красной волчанки в разведении 1: 32.

Из пробирки с полученным составом, после встряхивания (для обеспечения более полного взаимодействия сорбента с сывороткой), и осаждения магнитоуправляемого сорбента в поле магнита (2500 Э), сливали надосадочную жидкость.

Концентрация антигена системной красной волчанки в надосадочной жидкости определена в соотношении 1: 4.

Пример 6. В 20 мл сыворотки крови собаки с смоделированной почечной недостаточностью (мочевина в концентрации 26,4 ммоль/л) внесено 200 мг магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из сефадекса-10, ферментированной уреазой.

После встряхивания полученного состава и удаления надосадочной жидкости в магнитном поле, концентрация содержания мочевины в надосадочной жидкости - 10,7 ммоль/л.

Пример 7. В пробирку с кровью (20 мл) больного хронической почечно-печеночной недостаточностью внесено 100 мг магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из декстрана, модифицированной циркониевой солью тринитрофталево́й кислоты.

После встряхивания полученного состава и удаления надосадочной жидкости в магнитном поле, концентрация солей фосфорной кислоты (NaH_2PO_4) в надосадочной жидкости - 0,07 мг/мл (начальная концентрация этой соли - 0,61 мг/мл).

Пример 8. В пробирку (20 мл) с кровью больного сепсисом внесено 150 мг магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из желатина, модифицированной оксациллином.

После перемешивания встряхиванием содержимого пробирки в течение 2 мин, надосадочная жидкость декантирована, твердая составляющая удержана магнитным

полем.

Проведен посев на агар-агаре взятой у больного крови и крови, подвергнутой воздействию магнитоуправляемого сорбента (надосадочной жидкости).

В посеве от взятой крови наблюдался рост колоний стрептококка и золотистого стафилококка, в посеве от крови, подвергнутой воздействию магнитоуправляемого сорбента, роста колоний не наблюдалось.

Пример 9. В пробирку (20 мл) с раствором соли фосфорной кислоты (NaH_2PO_4) в воде внесено 100 мг магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из ионообменной смолы, модифицированной катионитами (полисахариды с COOH^+ -групп).

После перемешивания (встряхиванием) полученного состава и удаления в магнитном поле надосадочной жидкости концентрация фосфатов в надосадочной жидкости уменьшилась на 57% относительно начальной.

Пример 10. В пробирку (20 мл) с раствором солей сернистой кислоты в воде внесено 100 мг магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из ионообменной смолы, модифицированной анионитами (с NH_3X^- -групп).

После перемешивания полученного состава и удаления надосадочной жидкости в магнитном поле, концентрация солей сернистой кислоты уменьшилась на 72% относительно начальной концентрации.

Пример 11. В пробирку (10 мл) с сывороткой крови больного хронической почечно-печеночной недостаточностью внесено 50 мг магнитоуправляемого сорбента (ядра - железоникелевый сплав, оболочки из сефадекса и модифицированы уреазой).

После выдерживания в течение 5-10 с и декантирования надосадочной жидкости (проведения сорбции) концентрация мочевины в ней на 23% меньше начальной концентрации мочевины в сыворотке крови.

Пример 12. В 10 мл сыворотки крови человека с диагнозом хроническая почечная недостаточность, взятой после проведения сеанса гемодиализа, внесено 50 мг магнитоуправляемого сорбента (ядра - оксиды железа, оболочки - декстран, модифицированный солью циркония тринитрофталево́й кислоты).

После гемодиализа концентрация фосфатов (NaH_2PO_4) - 0,92 ммоль/л, креатинина - 8,6 ммоль/л.

После сорбции концентрация фосфатов - 0,021 ммоль/л, креатинина - 3,2 ммоль/л.

Пример 13. В плазму (50 мл) крови больного с диагнозом ревматоидный полиартрит, а также хроническая почечно-печеночная недостаточность внесен магнитоуправляемый сорбент (ядра - железо, оболочки - крахмал).

После сорбции концентрация ревмофактора в надосадочной жидкости на 52% меньше начальной концентрации. Концентрация креатинина и мочевины после сорбции данным сорбентом практически не изменилась.

Пример 14. В плазму (50 мл) крови больного ревматоидным полиартритом внесен магнитоуправляемый сорбент (ядра - железо, оболочки - альбумин, активированный глутаровым альдегидом с "пришитыми" к альбумину антителами, функционально

связывающими антигены ревматоидного полиартрита).

После сорбции концентрация ревмофактора уменьшена на 70% от начальной.

Пример 15. В сыворотку (50 мл) крови больного хронической почечно-печеночной недостаточностью внесено 100 мг магнитоуправляемого сорбента (ядра - железа, оболочки - оксиды алюминия).

После сорбции в надосадочной жидкости концентрация креатинина - 4,2 ммоль/л (до сорбции - 8,2 ммоль/л), мочевины - 100,2 ммоль/л (до сорбции - 201,5 ммоль/л), солей фосфорной кислоты - 0,92 ммоль/л (до сорбции - 0,94 ммоль/л).

Пример 16. В пробирку (10 мл) лимфы больной с сепсисом внесен магнитоуправляемый сорбент (ядро - никель, оболочка из диоксида циркония) в количестве 100 мг.

После перемешивания (встряхиванием) полученного состава и удаления в магнитном поле надосадочной жидкости проведен посев на агар-агаре взятой у больной лимфы и лимфы, подвергнутой воздействию магнитоуправляемого сорбента (надосадочной жидкости).

В посеве от лимфы без лимфосепарации наблюдались множественные колонии стафилококка, в посеве от надосадочной жидкости колонии практически отсутствуют.

Пример 17. В пробирку (5 мл) ликвора, окрашенного кровью (больной с закрытой черепно-мозговой травмой), внесено 50 мг магнитоуправляемого сорбента (оболочка из диоксида кремния).

После осаждения сорбента ликвор приобрел светло-желтый цвет.

Формула изобретения:

1. Композиция для экстракорпоральной обработки биологических жидкостей, включающая магнитоуправляемый сорбент и биосовместимую жидкость, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антикоагулянт при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Магнитоуправляемый сорбент - 0,1-10,0

Антикоагулянт - 0,001-1,0

Биосовместимая жидкость - Остальное
при этом магнитоуправляемый сорбент содержит ядро из ферромагнетика, покрытое одно- или двухслойной оболочкой.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве антикоагулянта использован гепарин.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве биосовместимой жидкости использован физиологический раствор.

4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве биосовместимой жидкости использован физиологический раствор в смеси с желатинолом, при следующем соотношении компонентов, об. %:

Желатиноль - 1,0-5,0

Физиологический раствор - Остальное

5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ядро магнитоуправляемого сорбента выполнено в виде фракции гранулометрического состава величиной 0,1-1000 мкм.

6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ядро магнитоуправляемого сорбента выполнено из железа, или из оксидов железа, или из никеля, или из железоникелевого

сплава.

7. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из углерода.

8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из оксидов алюминия.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из диоксида кремния.

10. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из диоксида циркония.

11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из декстрана.

12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что в качестве декстрана использован сефадекс.

13. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из желатина.

14. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из альбумина.

15. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из полисахарида, например крахмала.

16. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена из ионообменных смол, например катионитов или анионитов.

17. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена конъюгированной с антителами.

18. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента модифицирована лекарственным препаратом, например антибиотиком.

19. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента выполнена ферментированной, например, уреазой.

20. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что оболочка магнитоуправляемого сорбента модифицирована солями циркония, например, тринитрофталево́й кислоты.

21. Способ получения магнитоуправляемого сорбента по любому из пп. 1, 7, 9, 10, 11, 13 и 14, характеризующийся тем, что декстран, или альбумин, или желатин размешивают в дистиллированной воде при одновременном нагревании до 30-80°C, в полученный раствор вносят порошок ферромагнетика без покрытия или порошок ферромагнетиков, покрытых оболочкой из углерода, или диоксида кремния, или диоксида циркония, воздействуют ультразвуком интенсивностью 50-120 Вт/см², взвесь охлаждают до 4-10°C, отделяют надосадочную жидкость, осадок заливают формалином, выдерживают в течение 10-40 мин, промывают проточной дистиллированной водой, высушивают при 25-50°C с одновременным перемешиванием, размельчают, а затем фильтруют в магнитном поле и стерилизуют.

22. Способ получения магнитоуправляемого сорбента по любому из пп. 1, 6, 14 и 16, характеризующийся тем, что взвесь порошка ферромагнетика, например железа или оксидов железа, в дистиллированной воде нагревают до

40-60 °C, добавляют ионообменную смолу, например амберлайт, воздействуют в течение 1-20 мин ультразвуком интенсивностью 50-120 Вт/см², полученную смесь охлаждают до 15-30 °C, вводят в нее альбумин, например, в виде сыворотки, перемешивают, затем добавляют разведенную в воде азотистую кислоту, выдерживают в течение 10-15 мин и охлаждают до 4-10°C, надосадочную жидкость сливают, а осадок активизируют, выдерживая в течение 1,5-2,0 ч в растворе модификатора, затем осадок отделяют, промывают его в физиологическом растворе, добавляют буферный раствор, сепарируют в магнитном поле и стерилизуют.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что к осадку добавляют буферный раствор смеси основания NH₄OH и соли NH₄Cl.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что в качестве модификатора используют раствор периодата натрия (NaJO₄) в воде.

25. Способ по п. 22, отличающийся тем, что в качестве модификатора используют глутаровый альдегид в 3-10%-ном растворе Na₂SO₄ в воде.

26. Способ получения магнитоуправляемого сорбента по любому из пп. 1, 12, 14 и 17, характеризующийся тем, что в водную суспензию ферромагнетиков, покрытых оболочкой из альбумина или сефадекса, добавляют сыворотку, например, крови, содержащей антитела, специфичные к сорбируемому антигену, в буферном растворе с pH 6,5-10, перемешивая, выдерживают 1-3 ч при 15-25°C, затем в этот состав вводят боргидрид натрия, охлаждают до 4-10 °C, снова выдерживают, перемешивая 1-3 ч, после чего удаляют надосадочную жидкость, а осадок собирают в магнитном поле, промывают в буферном растворе и высушивают.

27. Способ получения

магнитоуправляемого сорбента по любому из пп. 1, 11, 13 и 18, характеризующийся тем, что суспензию сорбента с оболочкой, например, из декстрана или желатина в физиологическом растворе нагревают до 35-70°C, добавляют порошок лекарственного препарата, например антибиотика, и выдерживают при этой температуре в течение 0,5-2,5 ч, тщательно перемешивая полученный состав, затем охлаждают до 4-10 °C, декантируют в магнитном поле надосадочную жидкость, а осадок промывают проточной дистиллированной водой и высушивают.

28. Способ получения магнитоуправляемого сорбента по любому из пп. 1, 12 и 19, характеризующийся тем, что в полиэфире, например дибензо-8 раун 6, растворяют кристаллы уреазы, затем этот раствор смешивают с взвесью в дистиллированной воде магнитоуправляемого сорбента с оболочкой, например, из сефадекса, выдерживают при 25-40°C, перемешивая в течение 2-5 ч, полученную смесь охлаждают до 4-10°C, добавляют формальдегид и выдерживают еще 1-3 ч, после чего надосадочную жидкость сливают в присутствии магнитного поля, а осадок высушивают.

29. Способ получения магнитоуправляемого сорбента по любому из пп. 1, 11 и 20, характеризующийся тем, что суспензию магнитоуправляемого сорбента с оболочкой из декстрана нагревают до 40-70 °C, затем смешивают с порошком соли циркония и в течение 1-10 мин воздействуют на смесь ультразвуком интенсивностью 50-120 Вт/см², затем охлаждают до 4-10°C, добавляют формальдегид, перемешивая, выдерживают 1-3 ч, после чего надосадочную жидкость сливают в присутствии магнитного поля, а осадок высушивают.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-9-